

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 51/46

C 47 d, 63/18

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 137 341

Aktenzeichen: P 21 37 341.1

Anmeldetag: 26. Juli 1971

Offenlegungstag: 15. Februar 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue Thieno[3,2-d]pyrimidine

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.; Müller, Erich, Dipl.-Chem. Dr.;
Nickl, Josef, Dipl.-Chem. Dr.; Roch, Josef, Dipl.-Chem. Dr.;
7950 Biberach

DT 2137341

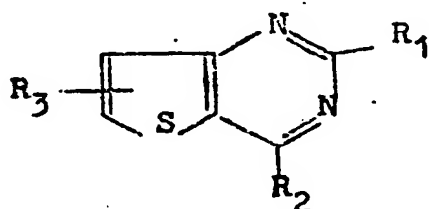
Case 5/514

Dr.Fl./Kp./bee

DR. KARL THOMAE GMBH, BIEBRACH AN DER RISS
 =====

Neue Thieno[3,2-d]pyrimidine

Die Erfindung betrifft neue Thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



(I)

in der

einer der Reste R_1 oder R_2 die Piperazino- oder eine Dialkanolaminogruppe und der andere der Reste R_1 oder R_2 den Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid- oder Thiomorpholino-1,1-dioxidrest und

R_3 ein Halogenatom oder die Nitrogruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

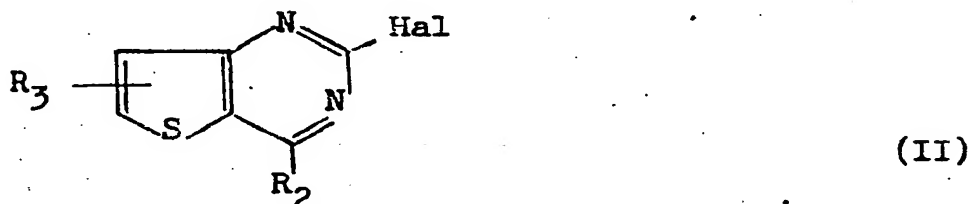
309807/1275

BAD ORIGINAL

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antithrombotische Wirkungen.

Die neuen Thieno[3,2-d]pyrimidine lassen sich nach folgendem Verfahren herstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der

R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und

Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel III,



in der

R_1 wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Glykoldimethyläther, Dimethylsulfoxid, Äthanol oder einem Überschuß des verwendetenamins der allgemeinen Formel III bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 100°C und 150°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, zum Beispiel einer anorganischen oder tertiären organischen Base. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

309807/1275

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach üblichen Methoden in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt werden. Als Säuren kommen z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure, Fumarsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man durch Nitrierung bzw. Halogenierung von 2,4-Dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin, Überführung in die entsprechende 2,4-Dihalogen-Verbindung und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin bei niederen Temperaturen, zum Beispiel bei Temperaturen zwischen 0° und 40°C.

Wie bereits eingangs erwähnt, besitzen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften, neben einer blutdrucksenkenden Wirkung weisen sie insbesondere eine sehr starke Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation und -adhäsivität auf.

Die Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation läßt sich beispielsweise mit der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) oder K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965)) und die Wirkung auf die Adhäsivität mit dem sogenannten Retentionstest beispielsweise nach Morris (E. Deutsch, E. Gerlach und K. Moser: 1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wien 1969; Georg Thieme Verlag Stuttgart) nachweisen. Die Kreislaufuntersuchungen wurden an narkotisierten Katzen oder an Hunden (Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)) durchgeführt.

309807/1275

BAD ORIGINAL

Folgende Verbindungen weisen eine besonders gute Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation auf:

7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]-pyrimidin

7-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]-pyrimidin

6-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]-pyrimidin

7-Brom-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger Ausgangsverbindungen:

309807/1275

Beispiel A7-Brom-2,4-dichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

90 g (0,54 Mol) 2,4-Dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin (hergestellt aus 3-Amino-thiophen-2-carbonsäuremethylester und Harnstoff) werden in 2,5 l Eisessig suspendiert und auf 80°C erhitzt. Zu dieser Mischung tropft man unter Rühren 275 g (1,72 Mol) Brom und rührt noch 2 Stunden bei 80°C. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf 500 ml eingeengt und in ca. 2 l Wasser gegossen. Das kristallin ausfallende 7-Brom-2,4-dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin wird abgesaugt und bei 100°C im Vakuum getrocknet (Rohausbeute: 85 g).

70 g (0,282 Mol) rohes 7-Brom-2,4-dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in eine Mischung von 600 ml Phosphoroxychlorid und 80 ml Pyridin eingetragen. Unter Erwärmung auf ca. 60°C und Dunkelfärbung geht die Substanz weitgehend in Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Überschüssige Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand vorsichtig in Eiswasser eingerührt. Die wässrige Phase extrahiert man mit Chloroform und trocknet die Chloroform-Phase mit wasserfreier Soda. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der verbleibende kristalline Rückstand zweimal aus Äthanol/Dioxan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

F.: 177,5 - 178,5°C

Ausbeute: 40 g (50 % der Theorie).

$C_6H_4BrCl_2N_2S$ (284,0)

Ber.:	C	25,40	H	0,36	Br	28,18	N	9,88	S	11,30
Gef.:		25,80		0,52		27,90		9,86		11,35

309807/1275

BAD ORIGINAL

Beispiel B2,4,6-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,4,7-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

200 g (1,19 Mol) 2,4-Dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin werden in 3 l Eisessig suspendiert und zum Rückfluß erhitzt. In diese Suspension werden innerhalb fünf Stunden 120 g (1,7 Mol) Chlor eingeleitet, wobei die Substanz unter Braunfärbung in Lösung geht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf 1 000 ml eingeeengt und mit 2 kg Eis versetzt. Das kristallin ausfallende Gemisch von 6-Chlor-2,4-dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin und 7-Chlor-2,4-dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 100°C im Vakuum getrocknet (Rohausbeute: 160 g).

Das erhaltene Rohprodukt wird in 1,4 l Phosphoroxychlorid suspendiert und 8 Stunden am Rückfluß gekocht. Dabei entsteht eine dunkle, klare Lösung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ca. 400 ml eingeeengt und vorsichtig in 2 Liter Eiswasser eingerührt. Die wässrige Phase extrahiert man 5 mal mit je 500 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden durch Behandeln mit Aktivkohle entfärbt, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (150 g) wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,05 - 0,2 mm, Merck; Laufmittel: Hexan/Methylenchlorid = 1 : 3). Nach einer geringen Menge von 2,4,6,7-Tetrachlor-thieno[3,2-d]pyrimidin wird eine Fraktion von 2,4,6-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin und dann von 2,4,7-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin eluiert. Die einheitlichen Fraktionen werden zur Trockene eingeeengt und umkristallisiert:

309807/1275

a) 2,4,6-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

F.: 144°C (Äthanol)

Ausbeute: 70 g (24,6 % der Theorie)

 $C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53)

Ber.: C 30,05 H 0,42 N 11,72 S 13,40

Gef.: 29,55 0,32 12,14 13,61

b) 2,4,7-Trichlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

F.: 177,5 - 178,5°C (Isopropanol)

Ausbeute: 40 g (14,1 % der Theorie)

 $C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53)

Ber.: C 30,05 H 0,42 N 11,72

Gef.: 30,10 0,39 11,94

Beispiel C2,4-Dichlor-6-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,4-Dichlor-7-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin

In eine Mischung von 400 ml konz. Schwefelsäure und 400 ml rauchender Salpetersäure werden unter kräftigem Rühren bei -5° bis -2°C 142,5 g (0,85 Mol) 2,4-Dihydroxy-thieno[3,2-d]pyrimidin im Verlaufe einer Stunde portionsweise eingetragen. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis, saugt das kristallin anfallende Gemisch aus 2,4-Dihydroxy-6-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin und 2,4-Dihydroxy-7-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin ab, wäscht es mit Wasser neutral und trocknet es im Vakuum (Rohausbeute: 112 g).

Das erhaltene Rohprodukt wird mit 500 ml Phosphoroxychlorid und 75 ml Pyridin am Rückfluß erhitzt, bis eine klare rotbraune

309807/1275

BAD ORIGINAL

Lösung entstanden ist (ca. 4 Stunden). Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand vorsichtig auf Eis gegossen. Das abgeschiedene hellbraune Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen im Vakuum getrocknet und säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel für Säulenchromatographie 0,2-0,5 mm, Merck; Laufmittel: Hexan/Essigester = 5:1). Man eluiert nacheinander zwei einheitliche Fraktionen, die zur Trockene eingeeengt und umkristallisiert werden:

a) 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin

F.: 171°C (Isopropanol)

Ausbeute: 21 g (16 % der Theorie)

$C_6H_1Cl_2N_3O_2S$ (250,08)

Ber.:	C	28,80	H	0,40	Cl	28,37	N	16,80	S	12,82
Gef.:		29,00		0,49		28,70		16,57		12,70

b) 2,4-Dichlor-7-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin

F.: 205°C (Äthanol/Essigester)

Ausbeute: 19,5 g (14,8 % der Theorie)

$C_6H_1Cl_2N_3O_2S$ (250,08)

Ber.:	C	28,80	H	0,40	N	16,80	S	12,82
Gef.:		28,90		0,59		17,17		12,78

Beispiel D

2-Chlor-4-morpholino-6-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin

Ein Gemisch von 2,5 g (0,01 Mol) 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno[3,2-d]pyrimidin, 2,6 g (0,03 Mol) Morpholin und 100 ml Äthanol wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit der doppelten Menge Wasser versetzt. Die gelben Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Dioxan umkristallisiert.

309807/1275

BAD ORIGINAL

F.: 272°C

Ausbeute: 2,5 g (83,0 % der Theorie)

 $C_{10}H_9ClN_4O_3S$ (300,74)

Ber.:	C	39,95	H	3,02	Cl	11,78	N	18,63	S	10,66
Gef.:		40,05		2,94		11,95		18,47		10,42

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der neuen Verbindungen:

Beispiel 17-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7-pyrimidin

In eine Schmelze von 10 g wasserfreiem Piperazin trägt man bei 140°C 6 g (0,016 Mol) 7-Brom-2-chlor-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 215°C) unter Rühren ein und hält die Mischung weitere 15 Minuten bei 140°C. Nach dem Abkühlen gießt man die Reaktionsmischung auf Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockene eingeengt und der Rückstand zweimal aus Isopropanol umkristallisiert.

F.: 229°C

Ausbeute: 5 g (73,5 % der Theorie)

 $C_{14}H_{18}BrN_5OS_2$ (416,37)

Ber.:	C	40,40	H	4,36	Br	19,20	S	15,40
Gef.:		40,45		4,34		19,23		15,21

309807/1275

BAD ORIGINAL

Die erhaltene Base wird in wenig Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid wird mit Äther ausgefällt und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert.

F.: 256 - 258°C

$C_{14}H_{18}BrN_5OS_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (470,86)

Ber.: C 35,71 H 4,50 N 14,87 Cl 7,53 Br 16,97

Gef.: 36,02 4,32 14,85 7,55 17,20

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 7-Brom-2-piperazino-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 7-Brom-2-chlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 212°C) und Piperazin.

F.: 184-185°C

b) 7-Brom-2-diäthanolamino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 7-Brom-2-chlor-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 215°C) und Diäthanolamin.

F.: 210-211°C (Dioxan)

c) 7-Brom-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 7-Brom-2-chlor-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 189-190°C) und Piperazin.

F. des Hydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): 296-297°C
(Isopropanol/Wasser)

309807/1275

d) 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-thieno-
/3,2-d/pyrimidin

Hergestellt aus 7-Brom-2-chlor-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-
thieno/3,2-d/pyrimidin (F.: 298°C) und Piperazin.

F. des Hydrochlorids: 299-301°C (Äthanol/Wasser)

e) 7-Chlor-4-morpholino-2-piperazino-thieno/3,2-d/pyrimidin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-morpholino-thieno/3,2-d/pyri-
midin (F.: 186-187°C) und Piperazin.

F. des Dihydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): 256°C
(Zersetzung) (Äthanol/Wasser)

f) 7-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d/-
pyrimidin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno-
/3,2-d/pyrimidin (F.: 244-245°C) und Piperazin.

F.: 245 - 246,5°C (Xylol)

g) 7-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d/pyrimidin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d/-
pyrimidin (F.: 179°C) und Piperazin.

F. des Hydrochlorids (mit 2 Mol Kristallwasser): 288°C
(Zersetzung)

h) 7-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-thieno-
/3,2-d/pyrimidin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-
thieno/3,2-d/pyrimidin (F.: 312-313°C) und Piperazin.

F. des Hydrochlorids (mit 3 Mol Kristallwasser): 281°C
(Zersetzung)

309807/1275

BAD ORIGINAL

Beispiel 24-Morpholino-7-nitro-2-piperazino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Eine Lösung von 2,26 g (0,0075 Mol) 2-Chlor-4-morpholino-7-nitro-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 208°C) und 6,5 g (0,075 Mol) wasserfreiem Piperazin in 50 ml Dioxan wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkelorange gefärbte Reaktionsmischung in Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Die nach dem Einengen verbleibenden Kristalle löst man aus Isopropanol um.

F.: 202 - 205°C

Ausbeute: 2,0 g (76 % der Theorie)

C₁₄H₁₈N₆O₃S (350,41)

Ber.: C 48,00 H 5,17 N 24,00 S 9,14

Gef.: 47,90 5,14 23,70 9,22

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 7-Nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-7-nitro-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 217°C) und Piperazin (Reaktionszeit: 3 Stunden)

F. des Hydrochlorids: 282°C (Äthanol/Wasser)

b) 7-Nitro-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-7-nitro-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 216-218°C) und Piperazin (Reaktionszeit: 3 Stunden)

F. des Hydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 245°C
(Zersetzung)

309807/1275

BAD ORIGINAL

c) 7-Nitro-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-thieno-
/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-7-nitro-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-
thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 267°C) und Piperazin
(Reaktionszeit: 2 Stunden)

F. des Hydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): > 330°C
(Äthanol/Wasser)

d) 4-Morpholino-6-nitro-2-piperazino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-4-morpholino-6-nitro-thieno/3,2-d7-
pyrimidin (F.: 272°C) und Piperazin (Reaktionstemperatur: 70°C,
Reaktionsdauer: 30 Minuten)

F.: 196°C (Zersetzung)

e) 6-Nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-6-nitro-4-thiomorpholino-thieno-
/3,2-d7pyrimidin (F.: 222°C) und Piperazin (Reaktionstempe-
ratur: 80°C, Reaktionszeit: 30 Minuten)

F. des Hydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristallwasser): > 330°C
(Äthanol/Wasser)

f) 6-Nitro-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7-
pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-6-nitro-4-(thiomorpholino-1-oxid)-
thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 293°C unter Zersetzung) und Pi-
perazin (Reaktionstemperatur: 80°C, Reaktionszeit: 1 Stunde)

F. des Hydrochlorids (mit 1 Mol Kristallwasser): > 330°C
(Äthanol/Wasser)

309807/1275

BAD ORIGINAL

g) 6-Nitro-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-thieno-
/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2-Chlor-6-nitro-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-
thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 269°C) und Piperazin
(Reaktionstemperatur: 60°C, Reaktionszeit: 30 Minuten)
F.: > 300°C.

h) 6-Chlor-4-morpholino-2-piperazino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2,6-Dichlor-4-morpholino-thieno/3,2-d7pyrimi-
din (F.: 169°C) und Piperazin (3 Stunden Rückfluß)
F. des Dihydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristallwasser):
195°C (Zersetzung) (Äthanol/Wasser)

i) 6-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2,6-Dichlor-4-thiomorpholino-thieno/3,2-d7-
pyrimidin (F.: 165°C) und Piperazin (3 Stunden Rückfluß).
F. des Dihydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 265°C
(Zersetzung) (Äthanol/Wasser)

j) 6-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-thieno-
/3,2-d7pyrimidin

Hergestellt aus 2,6-Dichlor-4-(thiomorpholino-1,1-dioxid)-
thieno/3,2-d7pyrimidin (F.: 237-238°C) und Piperazin (2 Stun-
den Rückfluß)
F. des Hydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 280°C
(Zersetzung)

309807/1275

BAD ORIGINAL

k) 6-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7-pyrimidin

Hergestellt aus 2,6-Dichlor-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno-
/3,2-d7pyrimidin (F.: 263°C) und Piperazin (3 Stunden Rück-
fluß)

F. des Dihydrochlorid (mit 1 Mol Kristallwasser): 208°C
(Zersetzung)

Die Zuordnung des Substituenten R₃ auf die Positionen 6 und 7
erfolgte aufgrund der Kernresonanzspektren und in Analogie zu
der Veröffentlichung von M. Robba, J.-M. Lecomte, M. C. de
Sewricourt in Bull. Soc.chim. France 1970, 3630 - 3636 und
Tetrah. 27, 487 - 499 (1971).

309807/1275

BAD ORIGINAL

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze lassen sich nach an sich bekannten Methoden auch in Kombinationen mit anderen Wirkstoffen in übliche pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 5 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, die Tagesdosis 100 mg bis 200 mg.

Beispiel I

Tabletten mit 30 mg 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7-pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	30,0 mg
Milchzucker	38,0 mg
Kartoffelstärke	26,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Kartoffelstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20 %igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 100 mg

Stempel: 7 mm, flach

309807/1275

Beispiel II

Dragées mit 15 mg 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno/3,2-d7pyrimidin

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	15,0 mg
Milchzucker	14,0 mg
Maisstärken	8,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<hr/>
	40,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Maisstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 40,0 mg

Stempel: 5,0 mm gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 70,0 mg

309807/1275

Beispiel III

Ampullen mit 10 mg 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholine-1-oxid)-
thieno[5,2-d]-pyrimidin-hydrochlorid

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz		10,0 mg
Polyäthylenglykol 600		100,0 mg
Destilliertes Wasser	ad	2,0 ml

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter Stickstoffbegasung abgekühltem destilliertem Wasser werden unter weiterer Begasung das Polyäthylenglykol und die Wirksubstanz gelöst. Die Lösung wird mit vorbehandeltem Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert. Alle Arbeitsgänge müssen in diffusem Licht erfolgen.

Abfüllung: In braune 2 ml-Ampullen unter Stickstoffbegasung.

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

309807/1275

BAD ORIGINAL

Beispiel IV

Tropfen mit 10 mg 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-c]pyrimidin-hydrochlorid

Zusammensetzung:

1 ml Tropflösung enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Rohrzucker	350,0 mg
Sorbinsäure	1,0 mg
Kakaocessenz	50,0 mg
Äthylalkohol	0,2 ml
Polyäthylenglykol 600	0,1 ml
Destilliertes Wasser	ad 1,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Sorbinsäure wird in Alkohol gelöst und die gleiche Menge Wasser zugesetzt. Darin wird die Wirksubstanz gelöst (Lösung 1). Der Zucker wird im restlichen Wasser gelöst (Lösung 2).

Lösung 2, Polyäthylenglykol 600 und die Kakacessenz werden der Lösung 1 unter Rühren zugesetzt. Man filtriert durch ein geeignetes Filter.

1 ml Tropflösung $\hat{=}$ 10 mg Wirksubstanz

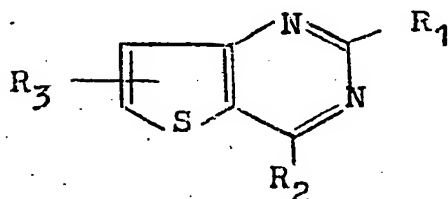
Herstellung, Abfüllung und Lagerung der Lösung müssen unter Stickstoffbegasung und unter Lichtschutz erfolgen.

309807/1275

BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Neue Thieno[3,2-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



(I)

in der

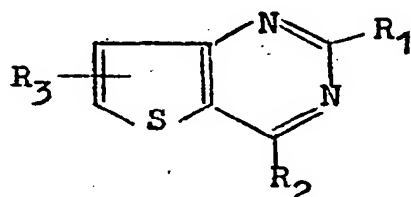
einer der Reste R_1 oder R_2 die Piperazino- oder eine Dialkanolaminogruppe und der andere der Reste R_1 oder R_2 den Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid- oder Thiomorpholino-1,1-dioxidrest und

R_3 ein Halogenatom oder die Nitrogruppe bedeuten, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. 7-Brom-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
3. 7-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
4. 6-Chlor-2-piperazino-4-(thiomorpholino-1-oxid)-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.
5. 7-Brom-4-morpholino-2-piperazino-thieno[3,2-d]pyrimidin und dessen Säureadditionssalze.

309807/1275

6. Verfahren zur Herstellung von neuen Thieno[3,2-d]pyrimidinen
allgemeinen Formel I,

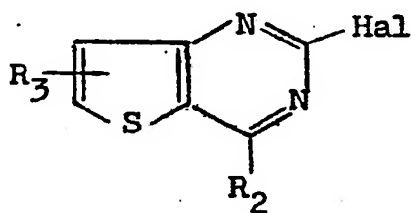


(I)

in der

einer der Reste R_1 oder R_2 die Piperazino- oder eine Dialkanolaminogruppe und der andere der Reste R_1 oder R_2 den Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid- oder Thiomorpholino-1,1-dioxidrest und

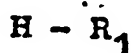
R_3 ein Halogenatom oder die Nitrogruppe bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



(II)

in der

R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel III,



(III)

309807/1275

in der

R₁ wie eingangs definiert ist, umgesetzt wird und eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls nachträglich in ihre Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 100°C und 150°C, durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 6, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels oder in einem Überschuß eines verwendeten Amins der allgemeinen Formel III durchgeführt wird.
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder dessen Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure neben einem inerten üblichen Trägerstoff oder Verdünnungsmittel.

309807/1275

BAD ORIGINAL